脑科学与神经精神系统疾病前沿

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003909

中药调控HIF-1α信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展

闫丽爽，张　健，吴伟东，周妍妍
（黑龙江中医药大学基础医学院/黑龙江省中医基础理论研究重点实验室，哈尔滨　150040）

【摘　要】缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是由于脑血管血液和氧气供应不足引起的疾病，临床表现为偏瘫、感觉障碍、失语和共济失调等症状。研究发现，缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）作为氧稳态的核心调控元件，在缺氧/缺血条件下可被快速激活，在缺血性脑卒中的病理生理学中发挥广泛作用。近年来越来越多的文章表明中药活性成分、中成药及复方可有效调控HIF-1α相关信号通路治疗缺血性脑卒中，但目前缺少关于中药调控HIF-1α信号通路治疗缺血性脑卒中相关系统总结，故本文主要概述了HIF-1α的结构及生理活性及其在IS中的相关机制，回顾国内外近5年来单体和复方调控HIF-1α通路促进血管新生、抑制神经炎症和氧化应激、促进能量代谢、修复血脑屏障损伤方面修护脑组织、减轻脑组织损伤、进而治疗IS，以期为今后中药临床治疗IS提供研究思路和科学基础。

【关键词】缺氧诱导因子-1α；缺血性脑卒中；血管生成；能量代谢；血脑屏障
【中图分类号】R277.7　　【文献标志码】A

Research advances in traditional Chinese medicine for treating ischemic stroke by regulating the hypoxia-inducible factor 1α signaling pathway

Yan Lishuang，Zhang Jian，Wu Weidong，Zhou Yanyan
（*College of Basic Medicine，Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine/Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine*）

【**Abstract**】Ischemic stroke（IS） is a disease caused by insufficient blood and oxygen supply to cerebral vessels，with the main clinical manifestations of hemiplegia，sensory disturbance，aphasia，and ataxia. Studies have shown that hypoxia-inducible factor 1α （HIF-1α），as the core regulatory element of oxygen homeostasis，can be rapidly activated under hypoxia/ischemia conditions，thereby playing an important role in the pathophysiology of IS. In recent years，more and more articles have shown that the active components of traditional Chinese medicine，Chinese patent drugs，and compound traditional Chinese medicine prescriptions can effectively regulate the HIF-1α-related signaling pathway in the treatment of IS，but there is no systematic summary on regulation of the HIF-1α signaling pathway in the treatment of IS. Therefore，this article mainly summarizes the structure and physiological activity of HIF-1α and its mechanisms of action in IS and reviews related studies on Chinese medicine monomers and compound prescriptions in the treatment of IS in the past five years in China and globally. It is pointed out that the Chinese medicine monomers and compound prescriptions can repair brain tissue，alleviate brain tissue damage，and exert a therapeutic effect on IS by regulating the HIF-1α pathway to promote angiogenesis，inhibit neuroinflammation and oxidative stress，promote energy metabolism，and repair blood-brain barrier damage.

【**Key words**】hypoxia-inducible factor 1α；ischemic stroke；angiogenesis；energy metabolism；blood-brain barrier

缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）是全球死亡和残疾的主要因素，发病率呈逐年持续上升趋势，其临床治疗面临重大挑战[1]。目前，现代医学认为IS的发病机制包括神经炎症、氧化应激、血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）损伤和细胞死亡等。西医治疗IS急性期通过静脉溶栓和血管内血栓切除术为主或两者联合，恢复期多采用神经保护、改善脑血管循环类药物，如依达拉奉、尼莫地平、丁苯酞等进行治疗，但受严格时间窗限制并具有肝肾毒性和出血风险，局限性和副作用较多。在中医学理论中IS属于“中风”范畴，因风、火、痰、瘀致阴阳失调、气血逆乱、上犯清窍而发，故治疗以平肝息风、益气活血、化痰通络为主[2]。中药资源丰富、价格低廉，以整体观念为原则，通过多途径、多靶点调节全身机能，虽然在急性期治疗效果不如西药，但可以延长时间窗减少西

作者介绍：闫丽爽，Email：1251389095@qq.com，
研究方向：中医药防治老年性疾病研究。
通信作者：周妍妍，Email：13339319259@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81774197）；黑龙江省自然科学基金资助项目（编号：LH2023H057）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250823.1743.002（2025-08-25）

药的副作用，在恢复期安全性更高，可有效改善后遗症，提高患者生活质量。

缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）作为缺氧反应的核心转录因子，在IS发生后的梗死周边缺血区迅速升高，通过激活下游靶基因调控血管生成、神经炎症、凋亡、自噬、氧化应激和能量代谢等方面来适应缺氧环境[3]。在IS病理进程呈现出动态双相调控特征，急性期，HIF-1α促进葡萄糖转运蛋白、糖酵解酶和促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）表达代偿性为受损区域提供能量、减少神经细胞死亡，然而当缺氧损伤持续加重，HIF-1α过度激活诱导小胶质细胞极化和炎症因子的释放并促进凋亡相关蛋白表达，导致血脑屏障破坏、脑组织水肿和梗死。恢复期时HIF-1α促进血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）及其受体表达、提高抑炎因子释放，抑制炎症反应、诱导神经营养因子释放，进而促进神经修复。HIF-1α在IS患者的表达水平高于健康人，有研究表明早期抑制HIF-1α可减轻脑梗死面积和后遗症，恢复期促进HIF-1α表达，可提高神经功能评分、改善患者的预后，因此，通过动态监测HIF-1α表达水平及其下游靶基因活性，可定量评估IS药物治疗的时空特异性疗效，为疗效评价体系提供分子生物学依据，有望成为中风预后的预测因子。大量研究表明，中药活性成分、中药复方及中成药可靶向HIF-1α信号通路治疗IS，在防治IS中发挥重要调控作用。故本文对近年来中药调控HIF-1α信号通路治疗IS的相关国内外实验研究进行整理，以期为临床用药研发提供参考。

1 HIF结构及其生理活性

HIF-1是检测和适应细胞氧水平的中央调节因子，具有相当广泛的靶基因谱，可转录激活调节氧稳态和代谢的基因。HIF-1是由2个亚基组成的异二聚体，HIF-1α（调节亚基）和HIF-1β（结构亚基）。在常氧条件下，HIF-1α亚基的脯氨酸残基被氧依赖性脯氨酰-4-羟化酶（prolyl hydroxylase domain，PHD）羟基化[4]。希佩尔林道蛋白（von-Hippel-Lindau tumor suppressor protein，VHL）是一种E3泛素连接酶可以与羟基化的HIF-1α结合，并作为E3泛素连接酶复合物的底物识别组分诱导HIF-1α蛋白酶体降解，HIF-1α亚基的天冬酰胺残基被低氧诱导因子抑制因子羟基化，从而抑制HIF-1α与共激活因子组蛋白乙酰转移酶共激活因子p300/CREB结合蛋白（E1A binding protein p300/CREB-binding protein，p300/CBP）的结合[5]。在缺氧条件下，PHD和低氧诱导因子抑制因子的活性受到抑制，HIF-1α的脯氨酸和天冬酰胺残基无法被羟基化，从而避免了VHL介导的降解和对CBP/p300结合的抑制，未被羟基化的HIF-1α进入细胞核与CBP/p300结合，并通过乙酰化修饰进一步增强其与DNA的结合能力[6]。HIF-1α进入细胞核后与HIF-1β结合，形成异二聚体复合物后结合到基因启动子区域的缺氧反应元件（hypoxia response element，HRE）上促进转录上调。虽然缺氧会引起组织损伤，但HIF-1α的激活通过促进适应性反应（如血管生成和代谢调整）来缓解缺氧损伤并在一定程度上促进组织修复。

2 HIF-1α通路在IS中的相关机制

2.1 HIF-1α与血管生成

血管生成是指在原有血管的基础上形成新的血管，促进梗死区域血液供应和侧支循环建立，增加氧和能量供应，对于缺血性脑卒中后的神经修复和功能恢复具有重要意义[7]。HIF-1α在血管生成不同阶段调节其下游因子发挥不同作用，急性期局部缺氧触发HIF-1α转录激活，促进VEGF、血管生成素-2（angiopoietin-2，Ang-2）等因子表达，VEGF作为促进血管内皮生长的最核心的细胞因子刺激内皮细胞增殖，直接参与缺血损伤组织的血管生成，胎盘生长因子（placental growth factor，PLGF）增强血管通透性，Ang-2则拮抗Ang-1的稳定作用协同降解基底膜以释放血管前体细胞[8]。亚急性期PDGF-β与Ang-1主导周细胞募集及血管基底膜重构，促进血管成熟；恢复期，通过调节Ang-1/Ang-2动态平衡维持血管稳定性，胎盘生长因子持续调节血管平滑肌增殖。此外，HIF-1α可通过促进神经源性基因Notch同源体（neurogenic locus notch homolog，Notch）配体表DLL1和DLL4基因转录，以增强Notch信号激活，提高血管生成相关蛋白表达，又可抑制HIF-1α活性形成负反馈环路，进而调控血管生成相关基因表达和血管生成[9]。

2.2 HIF-1α与神经炎症

因局部组织缺血缺氧进一步激活小胶质细胞和星形胶质细胞释放与炎症产生相关的趋化因子和促炎细胞因子（白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、IL-1β和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）扩大神经功能损伤[10]。在此过程中，缺氧诱导因子HIF-1α作为核心调控分子，可以调节核因子κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells，NF-κB）的活性，从而调控NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）和Toll样受体4（toll-like receptor 4，TLR4）的转录与激活，进一步调节小胶质细胞的极化和促炎因子（包括TNF-α和IL-1β）的释放。调节HIF-1α表达的上游信号转导磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）通路也可以抑制炎症反应，改善神经元损伤。此外，HIF-1α/VEGF信号转导通路可通过抑制钙蛋白酶-1活性和随后促进星形胶质细胞神经激活，从而改善卒中预后。综上，HIF-1α通过调节炎症相关蛋白的表达促进炎症细胞因子的释放和炎症细胞的浸润参与神经炎症的形成，是炎症的关键转录调节因子。

2.3 HIF-1α与氧化应激

缺血性脑卒中发生后，局部组织氧气输送不足导致组织功能和形态结构发生异常变化产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），当ROS水平升高超过机体可调节范围造成DNA和其他生物细胞成分损伤。HIF-1α是缺氧环境下维持机体氧化还原稳态的关键因子，通过减少线粒体活性氧的产生、增加还原型谷胱甘肽和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的合成来减少细胞的氧化损伤。其次，HIF-1α作为转

录因子，能够结合到抗氧化酶基因启动子区域的HRE上，从而调节超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的基因的表达，清除ROS。此外，HIF-1α使Kelch样ECH相关蛋白11发生构象变化，导致核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）与胞质中的Kelch样ECH相关蛋白1复合体中解脱出来，随后Nrf2转位进入细胞核，激活抗氧化相关基因的转录，增强细胞的抗氧化能力。

2.4 HIF-1α与凋亡

凋亡是一种受严格调控的细胞死亡方式，是维持内环境稳态的重要机制，主要由内源性（线粒体）和外源性（死亡受体）途径介导，在维持大脑功能中尤为重要。HIF-1α在低氧条件下通过调节B细胞淋巴瘤-2（B cell lymphoma 2 family protein，Bcl-2）蛋白家族和胱天蛋白酶（cysteine-dependent aspartate-specific protease，caspase）家族参与细胞凋亡。HIF-1α会激活BCL2/腺病E1B19 kDa相互作用蛋白3（BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3，BNIP3）的表达，激活后的BNIP3与Beclin1竞争性结合Bcl-2并与Bcl-2形成复合物，进而诱导线粒体介导的细胞凋亡[11]。沉默信息调节因子2相关酶1（sirtuin 1，SIRT1）通过上调细胞外信号调节激酶1/2（extracellular signal regulated Kinase 1/2，ERK1/2）的磷酸化和PI3K通过招募并激活Akt，提高HIF-1α增加其稳定性，进而促进凋亡相关蛋白的表达，导致细胞凋亡。

2.5 HIF-1α与自噬

自噬通过自噬体-溶酶体降解过程去除衰老或受损的细胞器、蛋白质聚集体和多余的细胞成分，是维持细胞稳态和生物体存活的重要细胞过程，然而过度自噬可诱导神经元细胞死亡[12]。HIF-1α与缺氧诱导的自噬紧密相连，当HIF-1α响应缺氧被转运到细胞核中，然后启动或加速效应基因BNIP3的转录，BNIP3可控制细胞自噬，该蛋白通过在自噬体发育过程中通过与Beclin1/Bcl-2复合物竞争结合Bcl-2来释放Beclin1以激活自噬。此外，mTOR是细胞自噬的关键负调控因子，HIF-1α可以通过诱导和DNA损伤应答调节蛋白1基因的表达，进而抑制mTOR复合体1的活性，mTORC1活性降低后，解除了对自噬起始蛋白Unc-51样自噬激活激酶1的抑制，启动细胞自噬[13]。

2.6 HIF-1α与血脑屏障

BBB是脑部毛细血管壁与神经胶质细胞等形成的屏障结构，具有控制物质进出的功能，可阻止有害物质进入脑组织、维持脑内环境稳定，为神经元功能正常提供保障，在神经系统中发挥着重要作用。在IS的病理进程中，HIF-1α对BBB的调控呈现显著的时空依赖性[14]。急性期，HIF-1α通过激活VEGF/VEGFR2/磷脂酶Cγ（phospholipase C gamma，PLCγ）信号通路诱导内皮细胞钙内流，触发细胞骨架收缩及紧密连接解体，同时上调基质金属蛋白酶MMP-2/9，特异性降解基底膜Ⅳ型胶原和层粘连蛋白，并切割闭合蛋白（occludin）与闭锁蛋白5（claudin-5）胞外域，导致BBB物理屏障破坏。此外，HIF-1α/NF-κB轴驱动趋化因子C-C基序趋化因子配体2释放，招募中性粒细胞浸润并释放弹性蛋白酶，形成炎症-氧化应激恶性循环，进一步加剧屏障渗漏[15]。病程进展至亚急性期，HIF-1α通过上调Ang-1激活Tie2受体，稳定内皮细胞间连接复合物，同时诱导血小板衍生生长因子分泌，促进周细胞迁移至血管周围，通过合成Ⅳ型胶原及层粘连蛋白重建基底膜结构。这种双相调控机制不仅体现HIF-1α在病理不同阶段的动态平衡作用，也为靶向干预提供了理论依据。

2.7 HIF-1α与EPO

EPO作为HIF-1α的核心靶基因，在缺氧应激中通过多维度平衡机体的氧稳态并发挥神经保护作用[16]。在缺氧条件下，HIF-1α通过结合EPO基因启动子区的HRE驱动其转录，促进EPO合成与分泌刺激骨髓红细胞生成增强血液携氧能力。实验表明，大脑中动脉栓塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）大鼠模型中EPO可增加海马CA1区成熟神经元密度，通过调控N-甲基-D-天门冬胺酸受体依赖性钙离子信号增强突触可塑性，改善空间记忆功能。此外，HIF-1α/EPO轴通过NF-κB/JAK2通路抑制小胶质细胞炎症反应，同时激活PI3K/Akt信号促进VEGF表达，增加缺血半暗带脑血流量。EPO的时空表达具有阈值效应，适度缺氧预处理可诱导HIF-1α/EPO适度上调，通过清除ROS维持线粒体功能发挥保护作用，而EPO过度表达引发红细胞增多症等不利影响。

2.8 HIF-1α与能量代谢

IS发生后组织修复需要大量能量，恢复能量供应在IS治疗过程中至关重要。HIF-1α能改善IS的能量供应通过上调GLUT1和GLUT3的表达调控葡萄糖转运蛋白的表达并增强神经元对葡萄糖的摄取和代谢效率，还可诱导磷酸果糖激酶1、磷酸甘油酸激酶1、乳酸脱氢酶及葡萄糖-6-磷酸异构酶等糖酵解关键酶的合成，提高糖酵解通量为神经元提供持续能量支持[17]。此外，HIF-1α通过维持细胞氧化还原稳态及调控磷酸戊糖途径限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性，进一步提高神经元存活力[18]。HIF-1α在缺氧条件下通过双重机制保护缺血半暗带神经元，既可以促进GLUT蛋白从胞内囊泡向细胞膜转位以增加葡萄糖摄取，又能激活糖酵解相关蛋白表达，维持ATP水平并抑制能量衰竭导致的细胞凋亡[19]。

3 中药调控HIF-1α通路治疗IS

3.1 中药活性成分

3.1.1 黄酮类化合物 羟基红花黄色素A（hydroxysafflor yellow A，HSYA）是中药红花的主要活性成分，其制剂广泛应用于治疗心脑血管疾病。研究发现HSYA通过调节HIF-1α/BNIP3/Notch1信号通路，降低微管相关蛋白1轻链（LC）3、Beclin-1和自噬体数量，从而抑制大脑中IS后的过度自噬[20-21]。在体外实验中发现HSYA可促进SIRT1/HIF-1α/VEGFA通路提高血管生成相关因子Ang-2和PDGFB含量，增强OGD/R期间脑微血管内皮细胞（BMEC）中CD31和CD34的荧光强度[22]。此外，HSYA可下调脑缺血小鼠促炎因子水平及其表达，抑制炎症反应，进而调节NAD^+/NADH比值恢复Sirt1表达，阻止VHL乙酰化，促进HIF-1α降解，抑制HIF-1α对NOX2调控，降低ROS的产生，抑制氧化应激，保护闭锁小带蛋白1蛋白稳定性，恢复紧密连接蛋白表达分

布，降低血脑屏障通透性，减少脑梗死面积[23]。

水飞蓟素是从水飞蓟提取物中分离的多酚类黄酮化合物，是水飞蓟宾的主要生物活性成分。研究发现，水飞蓟宾通过调节 Akt/mTOR/HIF-1α 信号通路，促进其下游 Bcl-2 蛋白表达，降低 Bax 和 NF-κB 的含量，从而抑制炎症和凋亡对 MCAO 模型大鼠的影响[24]。

二氢杨梅素是从藤茶中提取出的黄酮类化合物，具有一定的神经保护作用，在脑卒中起到一定疗效。陈笛等[25]研究发现二氢杨梅素促进脑卒中大鼠脑内 HIF-1α/BNIP3 通路表达，提高自噬小体数量、Beclin-1 和 LC3B 蛋白表达、降低 caspase-3 和 Bax 蛋白表达，进而增强自噬，抑制神经细胞凋亡，恢复神经功能，减轻脑组织损伤。

锦鸡儿为豆科植物锦鸡儿的花，具有健脾益肾，和血祛风，解毒之功可以改善血液状况，促进血液流动。从锦鸡儿中提取出的锦鸡儿总黄酮可促进 HIF-1α/VEGF/Notch 信号通路表达，提高 Dll4、Ang-1 和 CD31 表达，并呈浓度依赖性方式减轻 MCAO 后的神经功能缺损，减少梗死体积并促进血管生成[26]。

川陈皮素是从中药陈皮中提取出的黄酮类化合物，有研究表明川陈皮素可抑制炎症和凋亡且呈剂量依赖性，通过调节 HIF-1α/VEGF 通路，降低炎症相关因子 TNF-α 和 IL-β 水平，提高 Bcl-2 mRNA 含量，降低凋亡相关蛋白 Bax 和 caspase-3，减少神经细胞凋亡率[27-28]。

3.1.2 酚类化合物 白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物，多来源于葡萄、虎杖、决明子、何首乌等植物中，具有抗炎、抗氧化、保护心血管等多种药理作用。张小良等[29]研究表明，通过免疫组化和免疫印迹检测发现白藜芦醇可有效提高 HIF-1α、BNIP3 和 beclin-1 含量，降低 mTOR 含量，进而增强自噬活性，减小大鼠脑梗死体积，恢复大鼠运动能力。

3.1.3 皂苷类化合物 黄芪甲苷 IV 是一种从中草药黄芪中获得的关键活性成分，具有强大的神经保护和抗炎作用，用于治疗多种疾病。Li MC 等[30]通过体内和体外实验表明黄芪甲苷 IV 促进小胶质细胞向 M2 极化，诱导 AMPK 激活，同时降低磷酸化 mTOR 和 HIF-1α 水平，下调糖酵解相关转运蛋白葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）1、单羧酸转运蛋白（monocarboxylate transporter，MCT）和 MCT1，降低糖酵解限速酶己糖激酶 2（hexokinase 2，HK2）和丙酮酸激酶肌肉同工酶 M2（pyruvate kinase muscle isozyme M2，PKM2）含量，恢复大鼠神经纤维微结构损伤，改善神经纤维重组，增加缺血皮层纤维的密度和长度。黄芪甲苷 IV 通过调节关键糖酵解酶和能量转运蛋白的代谢信号传导从而影响小胶质细胞极化抑制神经炎症，减少缺血性脑卒中后脑组织损伤。

三七常用于活血、止血止痛，已普遍用于 IS 的治疗，其中皂苷类是三七主要活性成分。三七皂苷可增加大脑梗死区 VEGFA、VEGFR2、AKT、P-AKT 和 HIF1-α 的表达水平。在造模后的第 7 天和第 14 天使用 OCTA 技术检测发现三七皂苷可提高血管面积密度、血管复杂性指数、血管直径指数和血管骨骼密度及各种灌注动力学指数。表明三七皂苷可以促进脑卒中后缺血区血管生成血管形成，改善大鼠脑缺血再灌注引起的脑损伤，提高脑卒中后生存率[31]。此外，还有研究表明三七皂苷通过下调 HIF-1α/PKM2/STAT3 信号抑制小胶质活化和炎症，进而缓解卒中后神经功能缺损，减轻了脑缺血引起的脑皮层和海马的病理损伤[32]。

3.1.4 萜类化合物 银杏叶是一种天然产物，在心脑血管疾病的治疗应用中具有悠久的历史，银杏内酯 K 是从银杏叶中分离的萜类化合物，是银杏叶主要的活性成分。周静怡等[33]通过体外实验证明银杏内酯 K 通过调节 Akt/Erk/HIF-1α 通路来减少炎症因子的释放，同时调节 Akt/HIF-1α/HO-1/VEGF 通路减少凋亡相关蛋白的表达来抑制细胞凋亡，实现从多方面减少脑缺血诱导的损伤。

丹参酮ⅡA 磺酸钠是中药丹参中提取的二萜醌类化合物丹参酮ⅡA 经过磺化反应后的产物，其水溶性较高，更有利于人体吸收发挥药效。研究发现，丹参酮ⅡA 磺酸钠通过 HIF-1α/mTOR 信号通路，降低自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ表达，提高 p62 蛋白表达，进而抑制细胞自噬，改善 MCAO/R 模型大鼠神经功能缺损，减轻脑组织损伤[34]。

人参皂苷 CK 是人参皂苷 Rb1 在肠道菌群的作用下，经过一系列的水解、去糖基化等代谢过程转化而成，相比于其他人参的活性成分更容易被人体吸收利用。Chen X 等[35]研究表明人参皂苷 CK 通过激活 HIF-1α/VEGF 信号通路，促进骨髓间充质干细胞（MSCs）分化。此外，人参皂苷 CK 与 MSC 共同合作保护 BMECs，促进血管生成和血管密度，增强神经元和星形胶质细胞增殖，从而减少梗死体积，从而改善神经行为。

3.1.5 蒽醌类化合物 大黄素来源于中药大黄，具有显著的抗炎和保护心脑血管的作用，可使大鼠脑缺血再灌注 24 h 内 HIF-1α 的表达降低，抑制星形胶质细胞分泌 VEGF-A，从而下调 ERK/NF-κB 信号通路表达，抑制下游炎症相关因子，同时抑制 MMP-2/MMP-9 的产生，降低 occludin 和 claudin-5 蛋白的降解，抑制基质金属蛋白酶引起的紧密连接蛋白破坏，减少 IS 引起的血管渗漏，保护 BBB 损伤，从而减少炎症对大脑组织的损害[36]。

综上所述，从中药中提取出的黄酮类、酚类、皂苷类、萜类等活性成分通过调节 HIF-1α 相关信号通路表达，在不同时期、多靶点、全方位治疗 IS。中药活性成分调控 HIF-1α 通路治疗 IS 的作用机制总结，见表 1。

3.2 中药复方及中成药

3.2.1 益气活血类 补阳还五汤来源于王清任的《医林改错》，是治疗中风气虚血瘀证的代表用药。Chen ZZ 等[37]研究发现补阳还五汤可有效减轻血管内皮细胞和神经元损伤、缓解脑水肿、减少病灶体积和提高神经功能评分。该机制可能归因于抑制 HIF-1α/VEGF 通路的激活，以维持 BBB 完整性和稳定脑中 β-ENaC 的离子通道表达。

脑络欣通胶囊由黄芪、川芎和三七等药物组成，具有益气活血、通经活络的作用。实验研究发现，脑络欣通胶囊给药处理显著提高了 HIF-1α、VEGF、VEGFR2 和 Notch1 的蛋白和 mRNA 水平，证明脑络欣通调节 HIF-1α/VEGF 信号通路表达，降低大鼠损伤后神经元缺陷评分，减少脑梗死体积，降低受损和凋亡细胞数量。同时增加 MVD 以及 CD34 的表达对，促进血管生成[38]。

脑泰通是由黄芪、当归、赤芍等药物组成，用于治疗多种脑部疾病。有研究表明，脑泰通可调节叉头框蛋白 O3a

表1 中药活性成分调控HIF-1α通路治疗IS

分类	中药活性成分	来源	模型	作用机制	作用效果	参考文献
黄酮类	羟基红花黄A	红花	MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/BNIP3/Notch↓、LC3↓、Beclin-1↓、自噬体↓	抑制自噬	［20-21］
			OGD/R（BMECs）	SIRT1/HIF-1α/VEGFA Ang-2、PDGFB、CD31和CD34的荧光强度	血管生成	［22］
			光血栓性卒中模型（C57BL/6J小鼠）；LPS诱导的脑微血管内皮细胞	HIF-1α/NOX2↓、IL-1β↓、TNF-α↓、LPS↓、4-HNE↓、MDA↓	血管生成	［23］
	水飞蓟宾	水飞蓟	MCAO（SD大鼠）	Akt/mTOR/HIF-1α↑、Bcl-2↑、Bax↓、NF-κB↓	抑制凋亡、炎症	［24］
	二氢杨梅素	藤茶	MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/BNIP3↑、caspase-3↑、ROS↓、MDA↓、SOD↑、自噬小体↑、caspase-3↓、Bax↓、Beclin-1↑、LC3B↑	增强自噬抑制凋亡	［25］
	锦鸡儿总黄酮	锦鸡儿	MCAO（SD大鼠）	HIF-1/VEGF/Notch↑、Dll4↑、Ang-1↑、CD31↑	血管生成	［26］
	川陈皮素	陈皮	MCAO（Wistar大鼠）	HIF-1α/VEGF↑、TNF-α↓、IL-β↓、Bax↓、Bcl-2↑、caspase-3↓	抑制炎症、凋亡	［27-28］
酚类	白藜芦醇	虎杖	MCAO模型（SD大鼠）	HIF-1α/BNIP3/beclin-1↑、mTOR↓	增强自噬	［29］
皂苷类	黄芪甲苷Ⅳ	黄芪	B OGD/R（BV2细胞）、MCAO大（SD大鼠）	AMPK/mTOR/HIF-1α↑、CD16↓、CD86↓、iNOS↓、IL-1β↓、IL-6↓、BDNF↑、TGF-β1↑、IL-10↑、CD206↑、PKM2↓、GLUT1↓、MCT1↓、MCT4↓	抑制炎症、促进糖酵解。	［30］
	三七皂苷	三七	MCAO（SD大鼠）	HIF1-α/VEGFA/VEGFR2↑、AKT↑、P-AKT↑	血管生成	［31］
			光血栓性卒中模型（ICR小鼠）	HIF-1α/PKM2/STAT3↓、IL-1β↓、TNF-α↓	抑制炎症	［32］
萜类	银杏内酯K	银杏	OGD/R（BV2细胞、EA.hy926细胞）	Akt/HIF-1α/HO-1/VEGF↓、Akt/Erk/HIF-1α↓、IL-6↓、IL-1↓、cleaved caspase-3↓、cleaved caspase-9↓	抑制凋亡、炎症	［33］
	丹参酮ⅡA磺酸钠	丹参	MCAO（SD大鼠）、OGD（PC12细胞）	HIF-1α/mTOR↓、Beclin1↓、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ↓，p62↑	抑制自噬	［34］
	人参皂苷CK	人参	OGD/R（BMECs）、MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/VEGF↑、GLUT1↑、ATP↑	促进血管生成	［35］
蒽醌类	大黄素	大黄	MCAO（SD大鼠）	Hif-1α/VEGF-A↓、occludin↑、claudin-5↑、MMP-2↓、MMP-9↓、IL-6↓、IL-1β↓、TNF-α↓、TGF-β1↓、ERK/IKKβ/NF-κB↓	抑制炎症、保护血脑屏障	［36］

注：↑，上调；↓，抑制

（forkhead box protein O3a，FoxO3a）/HIF-1α/NF-κB通路表达，从而降低抑制缺血性脑卒中导致的炎症和凋亡，保护脑组织损伤，改善局部脑缺血，恢复神经功能损伤[39]。

3.2.2 活血化瘀类 丹灯通脑软胶囊从彝族医疗处方中精制而成是由丹参、灯盏细辛、川芎、葛根组成，具有活血化瘀，祛风通络的药理作用，用于治疗瘀血阻络所致的中风。有研究通过体内和体外实验证明丹灯通脑软胶囊可通过促进HIF-1α/VEGFA/Notch1表达，提高其下游血管生成因子和降低抑制血管生成因子含量，进而促进血管生成，改善脑梗死体积[40]。

龙生蛭胶囊具有补气活血，逐瘀通络的药理作用，广泛应用于临床治疗脑梗恢复期，具有显著疗效。Yang WN等[41]研究发现龙生蛭胶囊通过调节HIF-1α/VEGF通路，减少下游蛋白MMP-2和MMP-9的表达，从而抑制脑水肿形成和BBB破坏。此外，龙生蛭胶囊还可提高突触可塑性和神经元细胞骨架生长相关蛋白-43和微管相关蛋白-2的表达，在神经恢复中起关键作用。

散偏汤出自清·陈士铎《辨证录》，具有活血化瘀，清热泻火的功效。有研究表明散偏汤通过激活SIRT1和抑制ERK和HIF-1α表达，促进下游Bcl-2表达，降低Bax和Caspase-3含量，进一步抑制细胞凋亡，增加细胞活力，减少脑梗死体积，从而改善神经功能[42]。

3.2.3 舒筋解肌类 肢体功能障碍是脑缺血再灌注后最常见的后遗症，严重影响患者的生活质量，栝楼桂枝汤具有舒筋解肌的功效，广泛用于治疗中风的肌肉痉挛。Zhang YQ等[43]通过免疫染色和蛋白质印迹法证实HIF-1α在MCAO和OGD后自发增加，并进一步上调，与血管生成因子VEGF、VEGFR、NO和eNOS同步升高。此外，栝楼桂枝汤还可上调PLCγ和蛋白激酶C的表达抑制PHD2激活，进而下调HIF-1α降解，导致血管生成增加。栝楼桂枝颗粒来源于栝楼桂枝汤的成药，张玉琴等[44]实验证实其可促进缺血性脑卒中的血管生成，并通过肌张力测评试验及cat walk步态证实可以改善肢体痉挛和运动功能。

3.2.4 清热解毒类 清热解毒法是中医治疗IS急性期热毒壅盛的方法之一，黄连解毒汤来源于《肘后备急方》是清热解毒法的代表方剂。有研究证实，黄连解毒汤预处理保护神经

元免受OGD的侵害，激活PI3K/Akt信号转导提高HIF-1α、EPO和VEGF水平表达，显著降低了MCAO大鼠脑梗死体积和脑水含量，抑制缺血诱导的神经元凋亡并促进神经元增殖，改善神经功能缺陷评分[45]。

3.2.5 祛风化痰通络类 侯氏黑散出自《金匮要略》，具有补益气血、祛风化痰、活血通络之功效。侯氏黑散可有效保护脑缺血后缺血区域的神经元和内皮细胞的作用，通过调节促血管生成途径HIF-1α/VEGF和Ang-1/Ang-2启动和促进缺氧后的血管生成过程，并调节基质细胞衍生因子-1（stromal cell-derived factor 1，SDF-1）/C-X-C基序趋化因子受体4（C-X-C motif chemokine receptor 4，CXCR4）4通路以激活和促进内皮细胞迁移[46]。

综上所述，中药复方及中成药可有效靶向HIF-1α促进血管生成、保护血脑屏障、抑制凋亡和神经炎症治疗IS改善相关症状，相关机制和药物组成等总结，见表2。

4 小结与展望

IS患病率不断增长，有效治疗方法有限，已成为沉重的社会负担。HIF-1α在IS在缺血性脑卒中治疗中通过多方面发挥作用，急性期抑制HIF-1α激活可减轻神经炎症和细胞凋亡对脑组织损害，恢复期HIF-1α诱导神经营养因子释放，促进神经修复；调控血管成熟，促进血管稳定和功能化；抑制过度的炎症反应，促进抑炎因子释放，帮助微环境恢复等作用[47]。中药活性成分、中药复方及中成药虽然均可从多靶点精准调控HIF-1α的时空表达，但它们的优缺点及应用有一定的区别。首先，中药活性成分虽然提取工艺复杂、成本较高，但其成分明确可直接用于基础的药理、毒理机制研究，进而为该药物的开发及临床应用提供研究基础。因此，中药活性成分在治疗IS具有明确的靶点，可直接针对分子靶点，不受中医证型限制，如银杏内酯K和三七皂苷抑制HIF-1α表达减轻神经炎症和细胞死亡；川陈皮素、三七皂苷等通过HIF-1α/VEGF/Notch轴促进血管生成和稳定，恢复侧支循环。其次，中药复方及中成药虽然成分较多具体作用机制难以研究透彻，但性质稳定、疗效得到认证，各组分之间相互配合，增强作用靶点、减少不良反应、提高疗效、缩短病程。中药复方及中成药由多种不同药物组成故在治疗IS时应辨证施治，如恢复期和后遗症期出现气短、乏力、半身不遂等气虚血瘀症状时选用补阳还五汤、脑泰通等药物；出现半身不遂、口眼歪斜、肢体麻木等风痰阻络症状时选用侯氏黑散等药物；出现面色晦暗、舌质紫暗、脉弦涩等血瘀症状使用丹灯

表2 中药复方及中成药调控HIF-1α通路治疗IS

分期	证型	治法	药物	组成	模型	通路	作用效果	参考文献
恢复期	气虚血瘀	益气活血法	补阳还五汤	黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁	MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/VEGF↓	保护血脑屏障	[37]
			脑络欣通	黄芪、川芎、三七、天麻、蜈蚣、红花、当归	MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/VEGF↑、MVD↑、CD34↑、VEGFR2↑Notch1↑	血管生成	[38]
急性期、恢复期、后遗症期	瘀血阻滞	活血化瘀	脑泰通	黄芪、当归、赤芍、川芎、桃仁、红花、三七、人参、地龙	MCAO（SD大鼠）	FoxO3a/HIF-1α/NF-κB↓、Bax↓、Bax/Bcl-2↓、Bcl-2↑、BDNF↑	抑制凋亡、炎症	[39]
			丹灯通脑软胶囊	丹参、灯盏细辛、川芎、葛根	MCAO（SD大鼠）OGD/R（BMEC）	HIF-1α/VEGFA/Notch1↑、CD31↑、CD34↑、BDNF↑、b FGF↑、Notch1↑、Dll4↑、Hes1↑	血管生成	[40]
			龙生蛭胶囊	黄芪、水蛭、川芎、当归、红花、桃仁、赤芍、木香、石菖蒲、地龙、桑寄生、刺五加	MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/VEGF↑、MMP-2↓、MMP-9↓、骨架生长相关蛋白-43↑、微管相关蛋白-2↑	保护血脑屏障	[41]
			散偏汤	川芎、白芷、白芍、白芥子、香附、柴胡、郁李仁、甘草	MCAO（SD大鼠）	SIRT1/ERK1/2/HIF-1α↓、Bax↓、Bcl-2↑Caspase-3↓	抑制凋亡	[42]
后遗症期	筋脉失养	养阴柔筋	栝楼桂枝汤	天花粉、桂枝、白芍、生姜、甘草、大枣	MCAO（SD大鼠、OGD/R（HUVEC）	miR210/HIF/VEGF↑、NO↑、eNOS↑	血管生成	[43]
			栝楼桂枝颗粒	天花粉、桂枝、白芍、生姜、甘草、大枣	MCAO（SD大鼠）	HIF-1α/Netrin-1/UNC5B/VEGF↑、CD34↑	血管生成	[44]
急性期	热毒壅盛	清热解毒	黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	MCAO（SD大鼠）	PI3K/Akt/HIF-1α↑、EPO↑、VEGF↑	抑制凋亡	[45]
恢复期	风痰阻络	祛风通络	侯氏黑散	菊花、白术、青防风、桔梗、黄芩、细辛、干姜、人参、茯苓、当归、川芎、牡蛎、矾石、桂枝	MCAO（SD大鼠）、OGD（永生化人脐静脉细胞）	HIF-1α/VEGF↑、SDF-1/CXCR4↓、CD31↑、VEGFA↑、VEGFR2↑、Ang-1↑、Ang-2↓	血管生成	[46]

注：↑，上调；↓，抑制

通脑软胶囊、龙生蛭胶囊、散偏汤等药物进行治疗。中药通过多通路协同平衡 HIF-1α 的神经保护与潜在毒性，体现“整体观念，辨证论治”的中医治疗优势。

针对 HIF-1α 在缺血性脑卒中治疗中的研究，未来需从多维度突破现有瓶颈。需深入分析 HIF-1α 在神经元、胶质细胞等不同脑细胞中的特异性调控机制，可结合单细胞测序技术，揭示其与肠道菌群代谢产物、表观遗传修饰等系统的动态关联，为中药复方精准干预提供理论依据。当前亟需建立国际认可的多中心临床试验体系，同时借助纳米递送技术提升药物脑部靶向性，突破血脑屏障限制，以期为 IS 提供更加有效、准确的治疗方案。

参 考 文 献

[1] Hilkens NA, Casolla B, Leung TW, et al. Stroke[J]. Lancet, 2024, 403(10446): 2820-2836.

[2] 丁元庆. 中风多元性与中风病机链相关问题探讨[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(4): 423-428.
Ding YQ. Discussion on issues related to diversity and pathogenesis chain of stroke[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2021, 45(4): 423-428.

[3] Amin N, Abbasi IN, Wu F, et al. The Janus face of HIF-1α in ischemic stroke and the possible associated pathways[J]. Neurochem Int, 2024, 177: 105747.

[4] Fong GH, Takeda K. Role and regulation of prolyl hydroxylase domain proteins[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(4): 635-641.

[5] Yu F, White SB, Zhao Q, et al. HIF-1alpha binding to VHL is regulated by stimulus-sensitive proline hydroxylation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(17): 9630-9635.

[6] Lee JW, Bae SH, Jeong JW, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions[J]. Exp Mol Med, 2004, 36(1): 1-12.

[7] Fang J, Wang Z, Miao CY. Angiogenesis after ischemic stroke[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1305-1321.

[8] Sun YJ, Jin KL, Xie L, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia[J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1843-1851.

[9] Ren CH, Yao Y, Han RR, et al. Cerebral ischemia induces angiogenesis in the peri-infarct regions *via* Notch1 signaling activation[J]. Exp Neurol, 2018, 304: 30-40.

[10] Yang J, Liu CY, Du XN, et al. Hypoxia inducible factor 1α plays a key role in remote ischemic preconditioning against stroke by modulating inflammatory responses in rats[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5): e007589.

[11] Althaus J, Bernaudin M, Petit E, et al. Expression of the gene encoding the pro-apoptotic BNIP3 protein and stimulation of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) protein following focal cerebral ischemia in rats[J]. Neurochem Int, 2006, 48(8): 687-695.

[12] Ajoolabady A, Wang SY, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107848.

[13] Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 439-458.

[14] Liu Z, Tang YH, Zhang ZJ, et al. Engineering neurovascular unit and blood-brain barrier for ischemic stroke modeling[J]. Adv Healthc Mater, 2023, 12(19): e2202638.

[15] Abdullahi W, Tripathi D, Ronaldson PT. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 315(3): C343-C356.

[16] Nguyen AQ, Cherry BH, Scott GF, et al. Erythropoietin: powerful protection of ischemic and post-ischemic brain[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(11): 1461-1475.

[17] Zeng ML, Shao CY, Zhou HF, et al. Protocatechudehyde improves mitochondrial energy metabolism through the HIF1α/PDK1 signaling pathway to mitigate ischemic stroke-elicited internal capsule injury[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 114232.

[18] Madai S, Kilic P, Schmidt RM, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway protects against acute ischemic stroke by reprogramming central carbon metabolism[J]. Theranostics, 2024, 14(7): 2856-2880.

[19] Wu XG, Wang CL, Wang JB, et al. Hypoxia preconditioning protects neuronal cells against traumatic brain injury through stimulation of glucose transport mediated by HIF-1α/GLUTs signaling pathway in rat [J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(1): 411-422.

[20] Zhang YL, Liu Y, Cui Q, et al. Hydroxysafflor yellow a alleviates ischemic stroke in rats *via* HIF-1 [formula: see text], BNIP3, and Notch1-mediated inhibition of autophagy[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(3): 799-815.

[21] 姚芬芬，张 芳，阮 玲，等. 羟基红花黄色素 A 对老年局灶性大脑中动脉脑缺血大鼠神经元自噬的作用及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4498-4503.
Yao FF, Zhang F, Ruan L, et al. Effect and mechanism of hydroxysafflor yellow A on autophagy of neurons in aged rats with focal middle cerebral artery ischemia[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(18): 4498-4503.

[22] Ruan JX, Wang L, Dai JH, et al. Hydroxysafflor yellow a promotes angiogenesis in rat brain microvascular endothelial cells injured by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R) through SIRT1-HIF-1α-VEGFA signaling pathway[J]. Curr Neurovasc Res, 2021, 18(4): 415-426.

[23] Li Y, Liu XT, Zhang PL, et al. Hydroxysafflor yellow a blocks HIF-1 α induction of NOX2 and protects ZO-1 protein in cerebral microvascular endothelium[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(4): 728.

[24] Wang CH, Wang ZH, Zhang XJ, et al. Protection by silibinin against experimental ischemic stroke: up-regulated pAkt, pmTOR, HIF-1α and Bcl-2, down-regulated Bax, NF-κB expression[J]. Neurosci Lett, 2012, 529(1): 45-50.

[25] 陈 笛，温昌明，周 静，等. 二氢杨梅素调节 HIF-1α/BNIP3 信号通路对脑卒中大鼠神经元自噬和凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13): 3249-3253.
Chen D, Wen CM, Zhou J, et al. Effects of dihydromyricetin on autophagy and apoptosis of neurons in stroke rats by regulating HIF-1α/BNIP3 signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(13): 3249-3253.

[26] He QS, Li SR, Li LL, et al. Total flavonoids in *Caragana* (TFC) promotes angiogenesis and enhances cerebral perfusion in a rat model of ischemic stroke[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 635.

[27] 王 敏，卢怀海，庞旭阳，等. 川陈皮素对脑梗死缺血再灌注大鼠的保护作用及其机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14):

2642-2647.
Wang M, Lu HH, Pang XY, et al. Protective effect of tangerine on rats with cerebral infarction and its mechanism[J]. Prog Mod Biomed, 2022, 22(14): 2642-2647.
[28] 杨静帆，李敏艳，秦燕勤，等. 川陈皮素的药理活性研究进展[J]. 中医学报，2023，38(4)：719-725.
Yang JF, Li MY, Qin YQ, et al. Research progress on pharmacological activity of nobiletin[J]. Acta Chin Med, 2023, 38(4): 719-725.
[29] 张小良，高赛红，杨迎春，等. 白藜芦醇通过上调 HIF-1α/BNIP3 通路诱导自噬而减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志，2024，40(7)：1253-1260.
Zhang XL, Gao SH, Yang YC, et al. Resveratrol alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by activating autophagy *via* up-regulation of HIF-1α/BNIP3 pathway[J]. Chin J Pathophysiol, 2024, 40(7): 1253-1260.
[30] Li MC, Jia JT, Wang YX, et al. Astragaloside IV promotes cerebral tissue restoration through activating AMPK- mediated microglia polarization in ischemic stroke rats[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334: 118532.
[31] Xiao HY, Liu SS, Fang BY, et al. *Panax notoginseng* saponins promotes angiogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. J Ginseng Res, 2024, 48(6): 592-602.
[32] Gao JL, Yao MJ, Zhang W, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviates inflammation induced by microglial activation and protects against ischemic brain injury *via* inhibiting HIF-1α/PKM2/STAT3 signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113479.
[33] 周静怡，刘 秋，杨 昊，等. 银杏内酯 K 调节缺氧诱导因子-1α 通路抑制氧糖剥离再灌注诱导的神经血管单元损伤[J]. 中国药理学通报，2021，37(5)：645-652.
Zhou JY, Liu Q, Yang H, et al. Ginkgolide K inhibited neurovascular unit injury against oxygen-glucose deprivation and reperfusion by regulating hypoxia-inducible factor-1α pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(5): 645-652.
[34] 王哲义. 丹参酮ⅡA 磺酸钠调控 HIF1α/mTOR 介导细胞自噬干预缺血性脑卒中的机制研究[D]. 北京：北京中医药大学，2021.
Wang ZY. Effect of tanshinone Ⅱ a sulfonate on HIF1 α/mTOR mediated autophagy in ischemic stroke [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
[35] Chen XJ, Qian WQ, Zhang Y, et al. Ginsenoside CK cooperates with bone mesenchymal stem cells to enhance angiogenesis post-stroke *via* GLUT1 and HIF-1α/VEGF pathway[J]. Phytother Res, 2024, 38(8): 4321-4335.
[36] 吕保江. 基于 HIF-1α/VEGFA 通路的大黄素对 MCAO 大鼠机制研究[D]. 广州：广州中医药大学，2022.
Lü BJ. Mechanism of emodin on MCAO rats based on HIF-1α/VEGFA pathway[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.
[37] Chen ZZ, Gong X, Guo Q, et al. Bu Yang Huan Wu decoction prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats *via* inhibition of HIF-1 α, VEGF and promotion β-ENaC expression[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 228: 70-81.
[38] Li PP, He L, Zhang LM, et al. Naoluo Xintong decoction ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by promoting angiogenesis through activating the HIF-1 α/VEGF signaling pathway in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9341466.
[39] 乐金海，林湘东，向 茗，等. 脑泰通组方对局灶性脑缺血再灌注大鼠模型的影响及保护机制[J]. 世界中医药，2023，18(15)：2142-2147，2153.
Le JH, Lin XD, Xiang M, et al. Protective effect and mechanism of Naotaitong formula in the rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. World Chin Med, 2023, 18(15): 2142-2147, 2153.
[40] 王 磊. 丹灯通脑软胶囊促进脑缺血再灌注损伤大鼠血管新生的保护作用及机制研究[D]. 合肥：安徽中医药大学，2023.
Wang L. Protective effect and mechanism of Dandeng Tongnao soft capsule on angiogenesis in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.
[41] Yang WN, Zhang LC, Chen SM, et al. Longshengzhi capsules improve ischemic stroke outcomes and reperfusion injury *via* the promotion of anti-inflammatory and neuroprotective effects in MCAO/R rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9654175.
[42] Yang T, Liu XL, Zhou Y, et al. Sanpian decoction ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating SIRT1/ERK/HIF-1α pathway through in silico analysis and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116898.
[43] Zhang YQ, Cao YJ, Li Y, et al. Gualou Guizhi decoction promotes therapeutic angiogenesis *via* the miR210/HIF/VEGF pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 779-789.
[44] 张玉琴，李亚男，冯 怡，等. 栝楼桂枝颗粒通过 HIF-1α-Netrin-1-UNC5B/VEGF 促进大鼠脑缺血后血管生成和神经功能恢复的研究[J]. 中药药理与临床，2024，40(7)：16-20.
Zhang YQ, Li YN, Feng Y, et al. Gualou Guizhi Granule promotes angiogenesis and neurological recovery by improving the expression of HIF-1α-NETRIN-1-UNC5B/VEGF cascade after cerebral ischemic injury in rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(7): 16-20.
[45] Zhang QC, Bian HM, Li Y, et al. Preconditioning with the traditional Chinese medicine Huang-Lian-Jie-Du-Tang initiates HIF-1α-dependent neuroprotection against cerebral ischemia in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(2): 443-452.
[46] Xiang YY, Yao XQ, Wang X, et al. Houshiheisan promotes angiogenesis *via* HIF-1α/VEGF and SDF-1/CXCR4 pathways: *in vivo* and *in vitro*[J]. Biosci Rep, 2019, 39(10): BSR20191006.
[47] Yang FJ, Gu Y, Yan Y, et al. The association of HIF1A gene polymorphism and its expression with ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 14600.

（收稿：2025-03-27；修回：2025-06-11；录用：2025-07-18）
（责任编辑：李青颖）
本文引用格式：
闫丽爽，张 健，吴伟东，等. 中药调控 HIF-1α 信号通路治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1457-1464.